

Translucencia nuchal

D. Ramos^a, J.C. Santiago^b, M.J. Castillo^b y F. Montoya^b

^aServicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Virgen de la Macarena. Sevilla. España.

^bServicio de Obstetricia y Ginecología. Unidad de Medicina Fetal. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España.

ABSTRACT

Fetuses with increased nuchal translucency (NT) have an increased risk of fetal trisomy, including Down's Syndrome, cardiac defects, severe twin to twin transfusion syndrome and other defects and syndromes. The aim of this study was to review the literature available on the use of NT measurements in routine clinical practice, and the strict need for quality control is emphasized.

INTRODUCCIÓN

La asociación del incremento del pliegue nuchal de los fetos en el segundo trimestre con alteraciones cromosómicas se describió en 1985¹. Una asociación similar se observó en el primer trimestre², pero en esta fase del embarazo se propuso el término «translucencia nuchal» (TN) para designar la región sonoluscente situada en la parte posterior de la nuca fetal. Pronto se publicaron numerosos estudios en gestantes de alto riesgo que confirmaron la asociación del incremento de la TN con las cromosomopatías³⁻⁶.

En los primeros estudios se evaluó la TN mediante un punto de corte fijo^{3,7}. Después se observó que la TN se incrementa con la edad gestacional y se concluyó que era más apropiado usar una curva de valores de referencia respecto de la longitud cefalocaudal (LCC)⁸.

El último paso fue la adopción de un modelo matemático que permite unir el riesgo asociado a la TN con el riesgo dependiente de la edad materna y de los marcadores bioquímicos (fundamentalmente concentraciones en sangre materna de la subunidad libre β -HCG y de la PAPP-A) para desarrollar un método de cribado de cromosomopatías en el primer trimestre, que se conoce como cribado combinado⁹.

Publicaciones recientes demuestran que el cribado combinado es más eficaz, seguro y coste-eficiente que el cribado exclusivamente bioquímico del segundo trimestre^{10,11}, y alcanza una tasa de detección de síndrome de Down (SD) del 85% para una tasa de falsos positivos del 4,3%.

Se ha comprobado que en la práctica clínica rutinaria es posible obtener resultados similares¹², aunque con ciertas exigencias en cuanto a técnica de medida y controles de calidad.

El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión actualizada del uso de la medición ecográfica de la TN.

FISIOPATOLOGÍA DEL INCREMENTO DE LA TN

Entre la 11.^a y la 14.^a semanas de gestación, momento en que el sistema linfático fetal está en desarrollo y la resistencia de la circulación placentaria es alta, todos los fetos desarrollan una colección de líquido cuantificable ecográficamente en la zona de la nuca. El incremento de TN responde anatomopatológicamente a edema nuchal¹³, circunstancia que se asocia a muy variadas situaciones patológicas. Esta variedad etiológica sugiere que no existe un único mecanismo fisiopatológico causante del edema nuchal y explica que se hayan propuesto diversas teorías:

– En primer lugar, la teoría del fallo cardíaco que, aunque ha sido puesta en duda¹⁴, explicaría la asociación entre la TN incrementada y las malformaciones cardíacas congénitas^{15,16}.

– En segundo lugar, la teoría de la congestión venosa en la cabeza y la nuca fetal, que puede estar asociada a diversas etiologías como la compresión fetal tras la rotura prematura de membranas, la compresión del mediastino superior secundario a hernia diafragmática o al «tórax en embudo» de algunas displasias esqueléticas, o al fallo del drenaje linfático secundario a

Aceptado para su publicación el 25 de enero de 2005.

la parquedad de movimientos en algunas alteraciones neuromusculares¹⁷.

– En tercer lugar, la teoría de la alteración de algunas proteínas estructurales de la matriz extracelular del tejido conectivo de la piel de la nuca fetal (especialmente del colágeno tipo VI), que explicaría la presencia del incremento de la TN en algunos síndromes asociados a afección del tejido conectivo¹⁸⁻²⁰, como ocurre en las trisomías 21, 18 y 13.

– Por último, la teoría del desarrollo anormal del sistema linfático, que explicaría la fisiopatología del incremento de TN en el síndrome de Turner, en el que se ha descrito la hipoplasia de los vasos linfáticos de la nuca^{21,22}, o en el linfedema congénito²³.

En general, después de las 14 semanas el sistema linfático fetal se ha desarrollado suficientemente como para drenar cualquier colección de líquido, por lo que la desaparición del incremento de la TN después de esta edad gestacional no debe interpretarse como un hallazgo tranquilizador²⁴. Por el contrario, la desaparición del incremento de la TN antes de la 14.^a semana parece relacionarse con un discreto mejor pronóstico respecto del cariotipo fetal²⁵.

TÉCNICA DE LA MEDICIÓN

La utilidad de la medida de la TN depende de la adhesión a la técnica estándar de medición descrita reiteradamente por la Fetal Medicine Foundation (FMF) de Londres^{25,26} y que comprende los siguientes aspectos:

– La medición debe realizarse cuando la LCC del feto se sitúe entre 45 y 84 mm (que corresponden aproximadamente al período entre las semanas 11 y 13, y 6 días de amenorrea).

– Se debe usar un ecógrafo de alta resolución, capaz de medir en décimas de milímetro, que disponga de opción cine y de buena capacidad de ampliación de la imagen (antes o después de congelarla). La disponibilidad de sonda vaginal tiene menos interés, pues en más del 95% de los casos se puede realizar la medición por vía abdominal. En los casos que no sea posible, se puede usar la vía transvaginal.

– La medición se debe realizar sobre una visión sagital del embrión. El feto debe estar en posición horizontal sobre la pantalla, debe verse claramente el perfil fetal, y debe estar en una posición natural, con la cabeza en línea con la columna vertebral, no flexionada ni en hiperextensión.

– La imagen embrionaria debe estar ampliada, de modo que, idealmente, sólo debe incluir la cabeza fetal y la parte superior del tórax. La ampliación debe ser tan grande como sea posible y siempre tiene que ser

tal que cada pequeño movimiento de los punteros produzca sólo 0,1 mm de cambio en las medidas, y ocupar, al menos, tres cuartas partes de la imagen. Al magnificar la imagen, es importante bajar la ganancia, dado que ello evita el error de situar el puntero sobre la parte borrosa de la línea, lo que causaría subestimación de la medida. Para medir la TN no debe usarse imagen de tipo armónico, ya que este tipo de imagen produce ensanchamiento de la línea y, con ello, subestimación de la medida.

– La medida debe realizarse en la zona más ancha de la translucencia y los punteros deben situarse sobre el límite interno del plano cutáneo y sobre el límite externo del plano subcutáneo. Se debe efectuar 3 medidas y dar por válida la que resulte mayor.

– Es necesario diferenciar la línea formada por la membrana amniótica de la correspondiente a la piel fetal. En caso de duda, se debe esperar a que el feto realice un movimiento espontáneo que lo separe de la membrana amniótica o se puede provocar el movimiento del feto a través del abdomen materno. La posición del cordón umbilical alrededor del cuello fetal puede ser otra fuente de confusión, que es necesario evitar.

– Es buena práctica imprimir al menos una imagen para la documentación clínica de la gestante y el control de calidad.

TN Y CRIBADO DEL SÍNDROME DE DOWN

En el cribado de cromosopatías mediante la medición de la TN, se han abandonado ya tanto el punto de corte fijo de TN como el punto de corte relacionado con percentiles de su curva de referencia respecto de la LCC.

Aunque actualmente la medición de la TN es el marcador más eficaz en el cribado de cromosopatías del primer trimestre, suele usarse conjuntamente con los marcadores bioquímicos (fundamentalmente, PAPP-A y subunidad libre β -HCG) y con el riesgo dependiente de la edad materna⁹. El modelo matemático usado para obtener un riesgo final poscribado a partir de todos estos marcadores es el mismo modelo multivariable gaussiano introducido en los años ochenta para el cribado bioquímico en el segundo trimestre^{28,29}. El uso de este modelo matemático exige la definición de las medianas en la población de fetos no afectados, la estandarización de las mediciones de TN y la determinación de los parámetros poblacionales de la TN (mediana y desviación estándar) en poblaciones de fetos normales y afectados.

1. Definición de las medianas en la población de fetos no afectados. La primera curva de valores de referencia de la TN respecto de la LCC en la población

general se publicó en 1996⁸ a partir de una población de 1.685 gestaciones únicas y 22 embarazos gemelares de fetos no afectados de cromosomopatías, en la que se encontró que el tipo de regresión que mejor se ajustaba era la ecuación cuadrática, mediante la fórmula:

$$\text{Log TN} = -1,03 + (0,0314 \times \text{LCC}) - (0,000220 \times \text{LCC}^2)$$

Posteriormente, el grupo de la FMF³⁰ publicó también su fórmula, usando el mismo tipo de ecuación:

$$\text{Log TN} = -0,3599 + (0,0127 \times \text{LCC}) - (0,000058 \times \text{LCC}^2)$$

Esta última fórmula viene siendo empleada en diversos programas informáticos de cálculo del riesgo del cribado. Sin embargo, recientes estudios observacionales sugieren la necesidad de usar medianas propias para cada centro³¹, o incluso medianas específicas para cada ecografista^{10,11}, lo que tiene cierta relevancia en la logística del control de calidad de las mediciones de la TN.

2. Estandarización de las mediciones de TN. Se han propuesto 2 modelos matemáticos distintos para estandarizar las mediciones de TN: el modelo no paramétrico del diferencial delta^{25,30}, propuesto y usado por la FMF, y el modelo paramétrico de múltiplos de la mediana (MoM)³², usado por el resto de los autores. El diferencial delta de la TN se obtiene restando la mediana de TN del valor observado, en tanto que el MoM de TN se obtiene dividiendo el valor observado por la mediana. El uso del modelo de los MoM está más extendido, pues permite una más comprensible integración de la medida de la TN con los parámetros bioquímicos, y se basa en que los MoM de TN se distribuirían según el modelo gaussiano. Sin embargo, esta premisa no es aceptada por la FMF³³, que ha vuelto a defender su propio modelo del diferencial delta, suscitando una importante controversia.

3. Parámetros poblacionales de los MoM de TN en poblaciones de fetos normales y afectados. La mediana de los MoM de la TN en fetos normales³⁴ debe ser necesariamente 1 y la desviación estándar y el coeficiente de correlación entre los MoM de TN y los marcadores bioquímicos deben ser calculados a partir de la población que esté siendo cribada, aunque mientras se acumula el número de casos suficiente para su cálculo se pueden usar provisionalmente datos obtenidos de la literatura.

Por el contrario, la baja prevalencia del SD obliga a obtener los datos de los parámetros poblacionales de los MoM de TN en fetos afectados a partir de publicaciones que comprendan un número suficiente de casos

o mediante metaanálisis de diversas publicaciones. La mediana de los MoMs de TN en fetos afectados se suele representar por un valor común para todo el período comprendido entre las semanas 11 y 13, pero recientemente se ha demostrado que la mediana de los MoM de TN en los fetos afectados de SD decrece conforme avanza la gestación³³. Así, un metaanálisis ha calculado³⁵ que las medianas de los MoM de la TN en fetos afectados serían de 2,31 (a la semana 11), 2,10 (a la semana 12) y 1,91 MoM (a la semana 13). Este descubrimiento ha tenido algunas consecuencias. Por una parte, ha obligado a la revisión de las tasas de detección calculadas para todas las modalidades de cribado que incluyen la TN en el estudio SURUSS¹¹. Y por otra parte, lo que es más importante, implica que la medición de la TN, en contra de lo que se creía, es más eficaz cuanto más precozmente se realice dentro de los límites aceptados para el cribado del primer trimestre. Así, por ejemplo, se ha calculado mediante un modelo matemático³⁵ que, para una tasa de falsos positivos fija del 5%, la medición de la TN sola podría alcanzar tasas de detección del 81% a la 11.ª semana, el 76% a la 12.ª semana y el 73% a la 13.ª semana, y que cuando se combina con la determinación de la subunidad libre β -HCG y con la PAPP-A realizadas una semana antes de la medición de la TN, las tasas de detección podrían alcanzar cifras del 90, el 87 y el 84%, respectivamente.

TN Y OTRAS CROMOSOMOPATÍAS

La TN se encuentra también aumentada en las trisomías 18 y 13^{36,37}, lo que ha llevado a proponer un algoritmo para identificar los embarazos con fetos afectados por estas trisomías³⁸. Empleando una combinación del riesgo específico para estas trisomías en función de la edad materna junto con la medición de la TN y los resultados de los marcadores bioquímicos del primer trimestre, se ha calculado que, usando un nivel de corte de 1 en 150, podría identificarse el 95% de estos defectos cromosómicos con una tasa de falsos positivos del 0,3%³⁸.

Otras cromosomopatías, como el síndrome de Turner^{37,39} y las triploidías³⁷ también cursan con incremento de la TN. En el caso de las triploidías, se ha observado⁴⁰ que existen 2 patrones de resultados en el cribado combinado del primer trimestre: el tipo I, que sería de origen paterno, se caracterizaría por concentraciones extremadamente altas de subunidad libre β -HCG e incremento de la TN, en tanto que el tipo II, de origen materno, se caracterizaría por bajos valores de PAPP-A y subunidad libre β -HCG y TN normal. Este hecho explicaría la mayor sensibilidad del cribado del SD para detectar los casos de triploidía de tipo I.

TN Y GESTACIONES MÚLTIPLES

En las gestaciones gemelares y múltiples el cribado bioquímico, tanto del primero como del segundo trimestre, presenta dificultades⁴¹. Sin embargo, la medida de la TN puede usarse para realizar el cribado del SD en estos casos⁴², lo que permite una menor tasa de falsos positivos y la identificación del feto con mayor riesgo de cromosopatía. La importancia de este hecho es paralela al incremento de la incidencia de gestaciones múltiples derivadas de la extensión del uso de las actuales técnicas de reproducción asistida.

También una TN incrementada y discordante entre gemelos monocoriales puede representar una manifestación temprana de los cambios hemodinámicos propios del síndrome de transfusión gemelo a gemelo⁴³. Así, se ha observado⁴⁴ que en las gestaciones gemelares monocoriales en las que la medición de la TN supera el percentil 95 de los MoM para la edad gestacional, el riesgo de este síndrome es 3,5 veces superior a los casos en que la medición de la TN es normal.

TN Y CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

El incremento de la TN es un marcador de cardiopatías congénitas en fetos cromosómicamente normales, ya que, empleando un punto de corte fijo, se ha observado que la prevalencia de defectos cardíacos es de casi el 20% en los fetos con TN superior a 5,4 mm¹⁶.

No obstante, dado que la TN se incrementa con la edad gestacional, parece más adecuado el uso de un punto de corte relacionado con percentiles de su curva de referencia respecto de la LCC. Así, un reciente estudio prospectivo⁴⁵ ha encontrado que la prevalencia de defectos cardíacos en fetos con TN superior al percentil 99 fue de 106,7 por 1.000. También un metaanálisis⁴⁶ de 8 estudios, que incluían a 58.492 gestantes, ha concluido que un incremento de la TN por encima del percentil 99 tiene una sensibilidad del 31% y una especificidad del 98,7% para la detección de malformaciones cardíacas. Esta baja sensibilidad hace que no sea justificable la medición de la TN con el único objetivo de realizar el cribado de cardiopatías, pero su alta especificidad sí justifica la indicación de realizar una ecocardiografía cuando se detecta una TN incrementada^{16,45}.

Otra forma que se ha propuesto⁴⁷ para evaluar el riesgo de cardiopatías, en función de la medida de TN, consiste en el cálculo de un índice de riesgo individual que estaría determinado por la distribución de los MoM de TN y el riesgo basal de cardiopatías de la población general (que se ha estimado en 4,4 por



Fig. 1. Medición adecuada de la translucencia nucal.

1.000). Este método sería análogo al empleado en el cribado del SD y permitiría establecer un punto de corte para la indicación del estudio ecocardiográfico fetal.

TN Y OTRAS AFECCIONES FETALES

Además de las aneuploidías y las cardiopatías congénitas, el incremento de la TN ha sido asociado a otras afecciones fetales¹⁷. Hasta un 10,6% de los fetos con TN aumentada tendrían alguna malformación estructural⁴⁸, como onfalocele, displasias esqueléticas¹⁷, hernia diafragmática⁴⁹ o displasia renal bilateral⁵⁰, entre otras. Es por ello que el incremento de la TN, en fetos cromosómicamente normales, debe considerarse como un marcador de anomalías estructurales fetales y síndromes genéticos⁵¹, lo que implica la necesidad de seguimiento de estos fetos con una detenida evaluación fetal.

Aunque existen pocos estudios sobre seguimiento a largo plazo de los fetos que presentaron una TN incrementada en el primer trimestre del embarazo y que resultaron cromosómicamente normales y sin alteraciones estructurales en los controles ecográficos posteriores, un metaanálisis reciente de los estudios publicados entre 1997 y 2003⁵² informa de que entre el 2,2 y el 10,6% de los fetos fueron abortados, y entre el 0,5 y el 15,8% acabaron en muerte perinatal. También hubo una tasa del 0,5 al 12,7% de problemas de desarrollo neurológico y entre el 2,1 y el 7,6% de malformaciones que no fueron diagnosticadas antes del parto. Sin embargo, es importante también señalar

el hecho relevante de que entre el 70 y el 90% de los fetos tuvieron resultados perinatales normales.

CONTROL DE CALIDAD DE LAS MEDICIONES DE TN

En contra del uso de la medición de la TN se ha alegado que la reproducibilidad intraobservador e interobservador de la medición de la TN en el primer trimestre es mala⁵³ y que, aunque la vía transvaginal se ha mostrado con mayor reproducibilidad, tiene una menor tasa de consecución de la medición⁵⁴. No obstante, un estudio realizado con ecografistas bien entrenados, encontró que la diferencia intraobservador fue menor de 0,54 mm, en tanto que la interobservador fue menor de 0,62 mm en el 95% de las mediciones realizadas, y concluye que cuando las mediciones son realizadas por un ecografista entrenado son altamente reproducibles⁵⁵, por lo que el problema parece centrarse en la formación adecuada de los ecografistas que realicen el cribado del SD mediante la TN.

Un estudio que se ha ocupado de la formación de los ecografistas en la medición de la TN⁵⁴ obtuvo que se consigue un nivel de reproducibilidad similar al de un experto después de 80 mediciones realizadas por vía abdominal y después de 100 mediciones por vía transvaginal. Este entrenamiento puede realizarse mediante un curso teórico-práctico inicial y un seguimiento y valoración de las primeras imágenes obtenidas antes de iniciar su aplicación clínica^{26,56}. El estudio multicéntrico estadounidense FASTER³¹ también concluye que la medición de la TN es obtenida mejor por ecografistas que la realizan rutinariamente y que se someten a un sistema de control de calidad de sus imágenes, y un reciente posicionamiento del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos insiste en que el cribado del primer trimestre sólo debe realizarse si existen programas apropiados para el entrenamiento ecográfico y para el control de calidad periódico⁵⁷.

No obstante, un problema del control de calidad basado en la revisión de las imágenes es la subjetividad de la evaluación. Por ello, se han descrito sistemas de puntuación que pretenden permitir la evaluación objetiva de las copias impresas de las imágenes de la medición de la TN^{58,59}. Sin embargo, un grupo que ha intentado usar un sistema de puntuación para este cometido⁶⁰ ha tenido que desecharlo por su escasa concordancia incluso intraobservadores.

La FMF ha instaurado un sistema de entrenamiento y certificación en la medición de la TN, de tal modo que sólo permite el uso de su programa informático

de cálculo a los ecografistas que consigan dicha certificación, y basa el control de calidad en la revisión periódica de las imágenes de las mediciones y en la adecuación de la distribución de las mediciones a las medianas comunes para todos los ecografistas certificados. Este último sistema de control de calidad, sin embargo, está en contradicción con la necesidad de usar medianas propias para cada centro y/o ecografista, defendida por la mayoría de los autores^{10,11,31}.

Existen sistemas alternativos para controlar la calidad de las mediciones y que permiten usar medianas propias para cada centro o ecografista, como pueden ser el control de la mediana de los MoM³⁴, que debe tener un valor cercano a 1, y de su estabilidad a lo largo del tiempo⁶⁰, o el control de las tasas de falsos positivos y de detección que se obtengan como resultado del cribado.

Los autores de este artículo hemos creado un grupo de trabajo para la introducción en la clínica del cribado combinado del primer trimestre, que hemos denominado FetalTest y que incluye un programa de entrenamiento y cualificación de ecografistas, un sistema informático de cálculo gratuito disponible en internet, en la URL www.fetaltest.com, basado en el algoritmo multivariable gaussiano de los MoM que permite el cálculo y uso de medianas propias para cada ecografista, y un sistema de control de calidad basado en la revisión de las imágenes, el control de la estabilidad de las medianas de los MoM a lo largo del tiempo y en el control de las tasas de falsos positivos y de detección.

RESUMEN

Los fetos con un aumento de la translucencia nugal (TN) tienen un riesgo mayor de trisomías, que incluye síndrome de Down, defectos cardíacos, síndrome de transfusión gemelo a gemelo y otros defectos y síndromes. El propósito de este estudio es revisar la bibliografía disponible sobre el uso de la medida de la TN en la clínica práctica y se subraya la necesidad de un control de calidad estricto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Benacerraf BR, Frigoletto FD Jr, Laboda LA. Sonographic diagnosis of Down syndrome in the second trimester. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;153:49-52.
2. Szabo J, Gellen J. Nuchal fluid accumulation in trisomy-21 detected by vaginosonography in first trimester. *Lancet.* 1990;336:1133.
3. Nicolaidis KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromoso-

- mal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ*. 1992; 304:867-9.
4. Johnson MP, Johnson A, Holzgreve W, Isada NB, Wapner RJ, Treadwell MC, et al. First-trimester simple hygroma: cause and outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168(1 Pt 1):156-61.
 5. Nadel A, Bromley B, Benacerraf BR. Nuchal thickening or cystic hygromas in first-and early second-trimester fetuses: prognosis and outcome. *Obstet Gynecol*. 1993;82:43-8.
 6. Savoldelli G, Binkert F, Achermann J, Schmid W. Ultrasound screening for chromosomal anomalies in the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn*. 1993;13:513-8.
 7. Pandya PP, Goldberg H, Walton B, Riddle A, Shelley S, Snijders RJ, et al. The implementation of first-trimester scanning at 10-13 weeks' gestation and the measurement of fetal nuchal translucency thickness in two maternity units. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1995;5:20-5.
 8. Braithwaite JM, Morris RW, Economides DL. Nuchal translucency measurements: frequency distribution and changes with gestation in a general population. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996;103:1201-4.
 9. Pandya PP, Santiago C, Snijders RJ, Nicolaides KH. First trimester fetal nuchal translucency. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1995;7:95-102.
 10. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM; SURUSS Research Group. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess*. 2003;7:1-77.
 11. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Rudnicka A. SURUSS in perspective. *BJOG*. 2004;111:521-31.
 12. Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Brogan K, Cameron AD, Connor JM. First-trimester combined ultrasound and biochemical screening for Down syndrome in routine clinical practice. *Prenat Diagn*. 2004;24:774-80.
 13. Greco P, Loverro G, Vimercati A, Marzullo A, Caruso G, Selvaggi L. Pathological significance of first-trimester fetal nuchal oedema. *Prenat Diagn*. 1996;16:503-9.
 14. Simpson JM, Sharland GK. Nuchal translucency and congenital heart defects: heart failure or not? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000;16:30-6.
 15. Montenegro N, Matias A, Areias JC, Castedo S, Barros H. Increased fetal nuchal translucency: possible involvement of early cardiac failure. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1997; 10:265-8.
 16. Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snijders R, Nicolaides KH. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10-14 weeks of gestation: population based cohort study. *BMJ*. 1999;318:81-5.
 17. Souka AP, Snijders RJ, Novakov A, Soares W, Nicolaides KH. Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1998; 11:391-400.
 18. Von Kaisenberg CS, Brand-Saberi B, Christ B, Vallian S, Farzaneh F, Nicolaides KH. Collagen type VI gene expression in the skin of trisomy 21 fetuses. *Obstet Gynecol*. 1998;91:319-23.
 19. Bohlandt S, Von Kaisenberg CS, Wewetzer K, Christ B, Nicolaides KH, Brand-Saberi B. Hyaluronan in the nuchal skin of chromosomally abnormal fetuses. *Hum Reprod*. 2000; 15:1155-8.
 20. Von Kaisenberg CS, Prols F, Nicolaides KH, Maass N, Meinhold-Heerlein I, Brand-Saberi B. Glycosaminoglycans and proteoglycans in the skin of aneuploid fetuses with increased nuchal translucency. *Hum Reprod*. 2003; 18:2544-61.
 21. Chitayat D, Kalousek DK, Bamforth JS. Lymphatic abnormalities in fetuses with posterior cervical cystic hygroma. *Am J Med Genet*. 1989;33:352-6.
 22. Von Kaisenberg CS, Nicolaides KH, Brand-Saberi B. Lymphatic vessel hypoplasia in fetuses with Turner syndrome. *Hum Reprod*. 1999;14:823-6.
 23. Souka AP, Krampl E, Geerts L, Nicolaides KH. Congenital lymphedema presenting with increased nuchal translucency at 13 weeks of gestation. *Prenat Diagn*. 2002;22:91-2.
 24. Fukada Y, Yasumizu T, Takizawa M, Amemiya A, Hoshi K. The prognosis of fetuses with transient nuchal translucency in the first and early second trimester. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1997;76:913-6.
 25. Snijders RJM, Nicolaides KH. Ultrasound markers for fetal chromosomal defects. Carnforth, UK: Parthenon Publishing; 1996.
 26. Nicolaides KH. The 11-13+6 weeks scan. The Fetal Medicine Foundation, London, 2004.
 27. Muller MA, Pajkrt E, Bleker OP, Bonsel GJ, Bilardo CM. Disappearance of enlarged nuchal translucency before 14 weeks' gestation: relationship with chromosomal abnormalities and pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;24:169-74.
 28. Cuckle H, Wald N, Thompson S. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein. *Br J Obstet Gynaecol*. 1987;94:387-402.
 29. Reynolds TM, Penney MD. The mathematical basis of multivariate risk screening: with special reference to screening for Down's syndrome associated pregnancy. *Ann Clin Biochem*. 1990;27 Pt 5:452-8.
 30. Nicolaides KH, Snijders RJM, Cuckle HS. Correct estimation of parameters for ultrasound nuchal translucency screening. *Prenat Diagn*. 1998;18:519-21.
 31. Malone FD, Wald NJ, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Use of overall population, center-specific, and sonographer-specific nuchal translucency medians in Down syndrome screening: Which is best? (Results from the FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189:S232.
 32. Schuchter K, Wald N, Hackshaw AK, Hafner E, Liebhart E. The distribution of nuchal translucency at 10-13 weeks of pregnancy. *Prenat Diagn*. 1998;18:281-6.
 33. Spencer K, Bindra R, Nix AB, Heath V, Nicolaides KH. Delta-NT or NT MoM: which is the most appropriate method for calculating accurate patient-specific risks for trisomy 21 in the first trimester? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;22:142-8.
 34. Knight GJ. Quality assessment of a prenatal screening program. *Early Hum Dev*. 1996;47 Suppl:S49-53.
 35. Cuckle H. NT weekly MoM. *Down's Screening News*. 2004;11:45.
 36. Pandya PP, Brizot ML, Kuhn P, Snijders RJM, Nicolaides KH. First trimester fetal nuchal translucency thickness and risk for trisomies. *Obstet Gynecol*. 1994;84:420-3.
 37. Pandya PP, Kondylis A, Hilbert L, Snijders RJ, Nicolaides KH. Chromosomal defects and outcome in 1,015 fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1995;5:15-9.
 38. Spencer K, Nicolaides KH. A first trimester trisomy 13/trisomy 18 risk algorithm combining fetal nuchal translucency thickness, maternal serum free β -hCG and PAPP-A. *Prenat Diagn*. 2002;22:877-9.
 39. Sebire NJ, Snijders RJ, Brown R, Southall T, Nicolaides KH. Detection of sex chromosome abnormalities by nuchal translucency screening at 10-14 weeks. *Prenat Diagn*. 1998; 18:581-4.

40. Yaron Y, Ochshorn Y, Tsabari S, Shira AB. First-trimester nuchal translucency and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A can detect triploidy and determine the parental origin. *Prenat Diagn.* 2004;24:445-50.
41. Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996;103:999-1003.
42. Maymon R, Jauniaux E, Herman A. Down's syndrome screening in twin pregnancies by nuchal translucency measurement. *Current concept. Minerva Ginecol.* 2002;54:211-5.
43. Matías A, Montenegro N, Areias JC. Anticipating twin-twin transfusion syndrome in monochorionic twin pregnancy. Is there a role for nuchal translucency and ductus venosus blood flow evaluation at 11-14 weeks? *Twin Res.* 2000;3:65-70.
44. Sebire NJ, Souka A, Skentou H, Geerts L, Nicolaides KH. Early prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Hum Reprod.* 2000;15:2008-10.
45. McAuliffe FM, Hornberger LK, Winsor S, Chitayat D, Chong K, Johnson JA. Fetal cardiac defects and increased nuchal translucency thickness: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:1486-90.
46. Makrydimas G, Sotiriadis A, Ioannidis JP. Screening performance of first-trimester nuchal translucency for major cardiac defects: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:1330-5.
47. Bahado-Singh RO, Rowther M, Bailey J, Mendilcioglu I, Choi SJ, Oz U, et al. Midtrimester nuchal thickness and the prediction of postnatal congenital heart defect. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187:1250-3.
48. Bilardo CM, Pajkrt E, De Graaf I, Mol BW, Bleker OP. Outcome of fetuses with enlarged nuchal translucency and normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;11:401-6.
49. Sebire NJ, Snijders RJ, Davenport M, Greenough A, Nicolaides KH. Fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks' gestation and congenital diaphragmatic hernia. *Obstet Gynecol.* 1997;90:943-6.
50. Cha'ban FK, Van Splunder P, Los FJ, Wladimiroff JW. Fetal outcome in nuchal translucency with emphasis on normal fetal karyotype. *Prenat Diagn.* 1996;16:537-41.
51. Brady AF, Pandya PP, Yuksel B, Greenough A, Patton MA, Nicolaides KH. Outcome of chromosomally normal livebirths with increased fetal nuchal translucency at 10-14 weeks' gestation. *J Med Genet.* 1998;35:222-4.
52. Maymon R, Herman A. The clinical evaluation and pregnancy outcome of euploid fetuses with increased nuchal translucency. *Clin Genet.* 2004;66:426-36.
53. Roberts LJ, Bewley S, Mackinson AM, Rodeck CH. First trimester fetal nuchal translucency: problems with screening the general population. 1. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995;102:381-5.
54. Braithwaite JM, Kadir RA, Pepera TA, Morris RW, Thompson PJ, Economides DL. Nuchal translucency measurement: training of potential examiners. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996;8:192-5.
55. Pandya PP, Altman DG, Brizot ML, Pettersen H, Nicolaides KH. Repeatability of measurement of fetal nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;5:334-7.
56. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet.* 1998;352:343-6.
57. ACOG Committee Opinion #296: first-trimester screening for fetal aneuploidy. *Obstet Gynecol.* 2004;104:215-7.
58. Herman A, Maymon R, Dreazen E, Caspi E, Bukovsky I, Weinraub Z. Nuchal translucency audit: a novel image-scoring method. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;12:398-403.
59. Herman A, Dreazen E, Maymon R, Tovbin Y, Bukovsky I, Weinraub Z. Implementation of nuchal translucency image-scoring method during ongoing audit. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;14:388-92.
60. Wøjdemann KR, Christiansen M, Sundberg K, Larsen SO, Shalmi A, Tabor A. Quality assessment in prospective nuchal translucency screening for Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18:641-4.